

# Реакции оксопропангидразонамидов с ацетиленами

Елисеева А.И., Бельская Н.П.

ФГАОУ «Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина». Тел: 343 375 4888; E-mail: eliseeva-aleksandra@yandex.ru

Проведено теоретическое и экспериментальное исследование реакций гетероциклизации оксопропангидразонамидов с диметилowym эфиром ацетиленди-карбоновой кислоты. В результате были получены новые 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазолы.

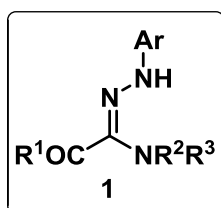
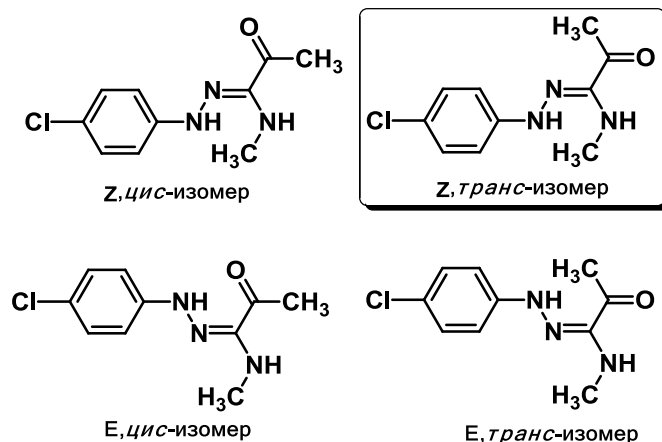
## Введение

Амидразоны являются билдинг-блоками для синтеза различных азот-содержащих гетероциклов: 1,2,4-триазолов, 1,2,4-триазинов и бензотриазепинов. Как линейные амидразоны, так и продукты их циклизации обладают различными видами биологической активности (фунгицидная, бактерицидная, ингибирует ферменты арахидоновой кислоты)<sup>1</sup>.

Целью настоящего исследования явилось теоретическое и экспериментальное исследование реакций оксопропангидразонамидов с биэлектрофилами.

## Результаты и обсуждение

Оксопропангидразонамиды **1** могут существовать в четырех изомерных формах. Для того чтобы определить наиболее стабильный изомер, мы сравнили энергии образования для *N*-метил-*N*-(4-хлорфенил)-2-оксопропангидразонамида (схема 2).  
Схема 1



R<sup>1</sup> = Me, OEt

Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = NHMe, NHBn, NHC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-cyclo

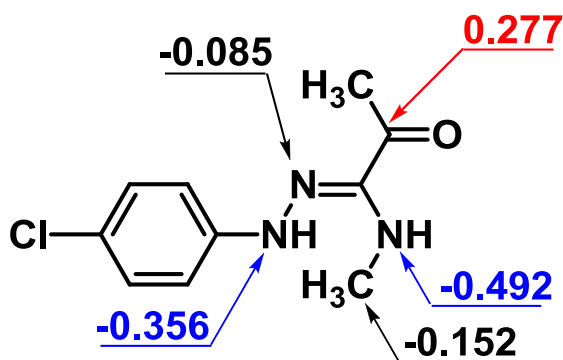
**Таблица 1.** Энергии образования *N*-метил-*N*-(4-хлорфенил)-2-оксопропангидразонамида рассчитанные методом AM1

| Конформация                  | Энергия образования, кДж/моль |
|------------------------------|-------------------------------|
| <i>Z,цис</i> -изомер         | 160.40                        |
| <b><i>Z,транс</i>-изомер</b> | <b>111.30</b>                 |
| <i>E,цис</i> -изомер         | 118.28                        |
| <i>E,транс</i> -изомер       | 117.71                        |

Согласно расчетным данным наиболее стабильным является *Z,транс*-изомер, так как энергия образования его является наименьшей.

Энергии образования, дипольный момент и энергии граничных орбиталей для оксопропангидразонамида приведены на таблице 2, заряды на атомах приведены на схеме 2.

Схема 2



Согласно расчетным данным, наибольший отрицательный заряд локализован на атоме азота гидразонной группы и на атоме азота аминного фрагмента, которые являются нук-

леофильными центрами молекулы. Наибольший положительный заряд локализован на карбонильном атоме углерода, который является электрофильным центром молекулы (схема 2).

**Таблица 2.** Энергия образования, дипольный момент и энергии граничных орбиталей рассчитанные методом AM1

| Энергия образования, кДж/моль | Дипольный момент, Дб | Энергия ВЗМО | Энергия НСМО |
|-------------------------------|----------------------|--------------|--------------|
| 111.30                        | 4.59                 | -7.864       | -0.339       |

Реакция амидразонов **1** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД) **2** привело к образованию 1,2,4-триазоов **4**.

Строение полученных соединений было подтверждено спектральными данными, а также данными рентгеноструктурного анализа.

В отличие от исходных амидразонов **1** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов гетероциклизации **4** отсутствуют сигналы NH-групп, но присутствуют сигналы двух  $\text{COOCH}_3$ -групп в области 3.7 м.д. и 3.5 м.д., а также  $\text{C-CH}_2$ -группы в виде АВ системы в области 3.35 и 3.25 м.д.

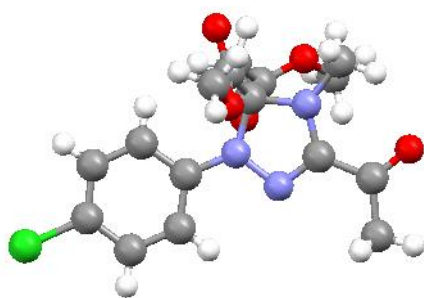
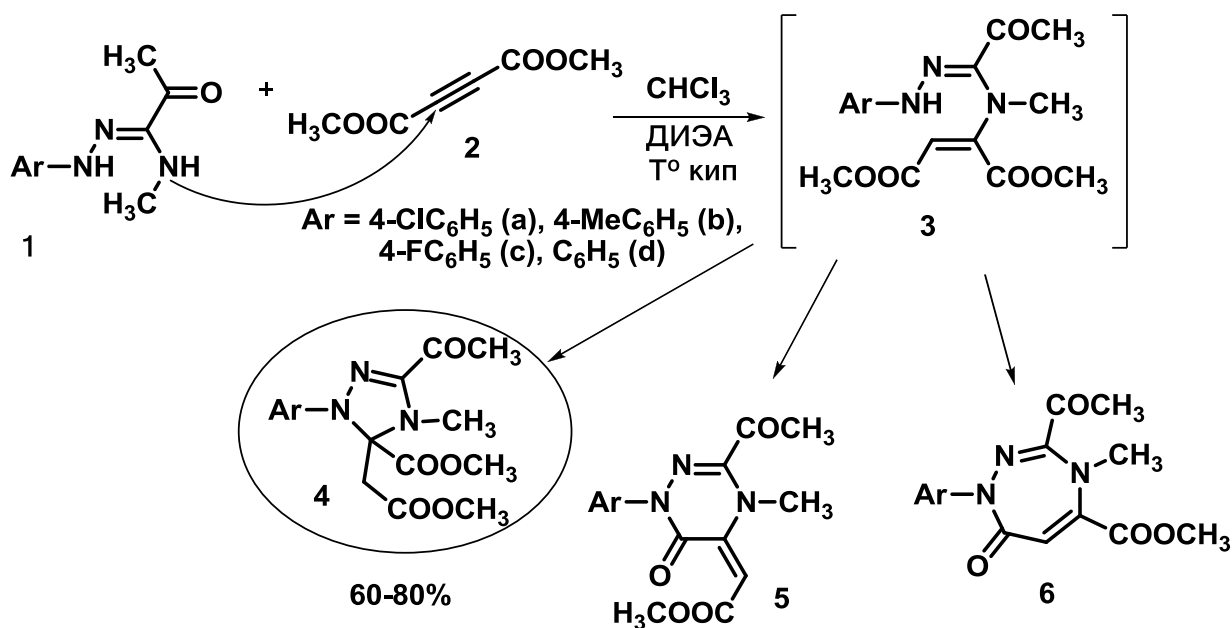


Рисунок 1. Структура 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазола **4a** по данным РСА

Можно предположить что при взаимодействии с ДМАД атом азота метиламинного фрагмента оксопропангидразонамида **1** атакует атом углерода ДМАД с образованием интермедиата **3**. Дальнейшие превращения соединения **3** могут осуществляться по трем направлениям и приводить к образованию 1,2,4-триазола **4**, 1,2,4-триазины **5** и 1,2,4-триазепина **6**. Для того чтобы определить какое направление циклизации является наиболее вероятным, мы сравнили энергии образования всех предполагаемых про-

дуктов: 1,2,4-триазола **4**, 1,2,4-триазины **5** и 1,2,4-триазепина **6** (таблица 3).

**Таблица 3.** Энергия образования, дипольный момент и энергии граничных орбиталей рассчитанные методом AM1

| Соед., № | Энергия образования, кДж/моль | Дипольный момент, Дб | Энергия ВЗМО  | Энергия НСМО  |
|----------|-------------------------------|----------------------|---------------|---------------|
| <b>4</b> | <b>-364.01</b>                | <b>3.45</b>          | <b>-9.262</b> | <b>-0.682</b> |
| 5        | -185.36                       | 4.43                 | -8.850        | -0.762        |
| 6        | -138.18                       | 4.24                 | -9.196        | -1.080        |

Как видно из **таблицы 3** наиболее стабильным является 1,2,4-триазол

**4**, что согласуется с экспериментальными данными.

Можно предположить, что циклизация будет осуществляться посредством термодинамического контроля, так как 1,2,4-триазол **4** является наиболее стабильным по энергии образования продуктом. 1,2,4-триазин **5** и 1,2,4-триазипин **6** являются продуктами кинетического контроля и их равновесие в реакции сдвинуто в сторону исходных продуктов, в отличие от 1,2,4-триазола **4**. Возможно в реакционной массе присутствуют все три предполагаемых продукта реакции, однако продукты **5** и **6** присутствуют в наименьших концентрациях, чем продукт **4**.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц для  $^1\text{H}$ ) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт - ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian MAT 311A, ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil в системах хлороформ - ацетон 10:1, 5:1, 1:1; хлороформ - гексан 10:1. Разделение и очистку веществ осуществляли с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60Å (Acros Organics).

### Общая методика получения 3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазолов **4**

К раствору 1 ммоль амидразона **3a-d** в 50 мл хлороформа приливают 0.12 мл (1 ммоль) ДМАД и кипятят 24 часа (ТСХ). Хлороформ удаляют при пониженном давлении, остаток разделяют с помощью колоночной жидкостной хроматографии (элюент: хлороформ-гексан, 5:1, 20:1).

#### **5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат**

Выход: 60 %. Т.пл.: 110-111°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 7.23 и 6.99 (AA'XX', 4H, Ar,  $J=9.1$  Гц); 3.76 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.51 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.35 и 3.25 (AB, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=16.4$  Гц); 3.08 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.45 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2923, 2851 (CH); 1732, 1682 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 367 ( $\text{M}^+$ , 2.18%). Вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5)\%$ : Cl, 9.64; N, 11.42. Найдено: Cl, 9.62; N, 11.40.

#### **5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(4-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат**

Выход: 60 %. Т.пл.: 111-112°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 7.02 (д, 4H, Ar,  $J=6.1$  Гц); 3.72 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.49 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.28 и 3.23 (AB, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=15.8$  Гц); 3.05 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.42 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 351 ( $\text{M}^+$ , 2.65%). Вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5)\%$ : F, 5.41; N, 11.96. Найдено: F, 5.30; N, 11.60.

**5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-фенил-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат**

Выход: 65 %. Т.пл.: 110-111°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 7.24 (т, 2H,  $\text{CH}_2$ , Ar,  $J=8.3$  Гц); 6.98 (д, 2H,  $\text{CH}_2$ , Ar,  $J=8.3$  Гц); 6.91 (т, 1H, CH, Ar,  $J=8$  Гц); 3.72 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.47 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.33 и 3.24 (AB, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=15.3$  Гц); 3.05 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.43 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 333 ( $\text{M}^+$ , 2.59%). Вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5)\%$ : Cl, 9.64; N, 11.42%. Найдено: C, 52.23%; H, 4.91%; Cl, 9.62%; N, 11.40%.

**5-Ацетил-4-метил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-метил-2-*p*-толил-(3,4-**

**дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат**

Выход: 76 %. Т.пл.: 80-81°C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.  $J$  (Гц): 7.04 и 6.88 (AA'XX', 4H, Ar,  $J=8.4$  Гц); 3.72 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.49 (с, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.29 и 3.21 (AB, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=16.5$  Гц); 3.04 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.42 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.27 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954 (CH); 1738, 1671 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 347 ( $\text{M}^+$ , 2.45%). Вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5)\%$ : N, 12.10. Найдено: N, 12.00.

**Библиографический список**

1. G. Drutkowski, C. Donner, I. Schulze. P. Froberg. *Tetrahedron*. **2002**. Vol. 58. P. 5317-5326